

**SYNDROME DE PEUTZ - JEGHERS
CANCER DIGESTIF
CHEZ DEUX MEMBRES D'UNE MEME FAMILLE**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Josette CARREL - KUENLIN

de

SIVIRIEZ (Fribourg)

Thèse No 3681

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0067

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Bernard COURVOISIER

**SYNDROME DE PEUTZ - JEGHERS
CANCER DIGESTIF
CHEZ DEUX MEMBRES D'UNE MEME FAMILLE**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Josette CARREL - KUENLIN

de

SIVIRIEZ (Fribourg)

Thèse No 3681

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Bernard Courvoisier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 juillet 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3681



Mes remerciements vont au professeur B. Courvoisier, au docteur B. Cochet qui a dirigé cette thèse et au docteur S. Widgren qui nous a fourni et interprété les données anatomo-pathologiques.

A JACQUES

A MES PARENTS

INTRODUCTION

Le syndrome de Peutz-JEGHERS (SPJ) consiste en l'association d'une pigmentation cutanéomuqueuse et de polypes digestifs hamartomateux se transmettant génétiquement sur un mode autosomal dominant.

Nous avons eu l'occasion de suivre deux patients de la même famille atteints de cette affection : tous deux, mère et fils, sont décédés d'un cancer du tube digestif. L'examen histologique des pièces opératoires et d'autopsie apporte des arguments en faveur de la cancérisation des polypes hamartomateux. Il est intéressant de noter qu'en 1959 ces deux cas ont déjà été publiés comme SPJ (35).

Ce travail nous permet de rappeler l'histoire et les principales caractéristiques du SPJ. La revue de la littérature porte plus particulièrement sur l'incidence des cancers digestifs prouvés chez le SPJ et leur relation avec les polypes hamartomateux.

HISTORIQUE

Hutchinson (29) a mentionné en 1896 l'existence d'une pigmentation anormale des lèvres et de la muqueuse buccale chez deux jumelles, dont l'une est décédée à l'âge de vingt ans des suites d'une intervention chirurgicale pour intussusception (30, 57). En 1921, Peutz (42) a décrit l'association de cette pigmentation avec une polypose intestinale chez cinq membres d'une même famille. Par la suite quelques cas ont été rapportés épisodiquement (15, 22, 43, 52) mais il faut attendre l'article de Jeghers, Mac Kusick et Katz en 1949 (30) pour que ce syndrome soit bien connu et dès lors plus fréquemment diagnostiqué.

Le risque de transformation maligne a été une question longtemps débattue. Jusqu'en 1957, les polypes du SPJ étaient considérés comme adénomateux, c'est-à-dire comme des néoplasies susceptibles de dégénérer. Bailey (5), dans une étude rétrospective portant sur 67 patients atteints d'un SPJ, a recensé seize cas de cancers digestifs associés, soit une incidence de 24% (5, 7, 9-11, 21-23, 30, 31, 43, 50, 51, 53, 58). Le diagnostic de carcinome était posé sur la base de l'examen histologique montrant la présence de nombreuses mitoses, d'un hyperchromatisme et de formations glandulaires dans la sous-muqueuse, ce dernier aspect suggérant une invasion tumorale (37, 46). Mais l'évolution clinique paradoxalement favorable (absence de métastases, survie prolongée) a attiré l'attention d'auteurs tels Dormandy (17) puis Bartholomew (6) qui, le premier, a reconnu le caractère malformatif des polypes : il s'agit en effet d'hamartomes et les structures histologiques citées plus haut font partie de leur structure normale. En 1969, Dozois (18) dans une revue de 326 cas, a constaté

que sur les onze cas de cancers digestifs certains survenus chez un SPJ, trois seulement semblaient avoir leur origine dans un polype (1, 27, 62). Il conclut que cancer digestif et hamartome peuvent coexister : l'association est rare et ne semble pas le résultat d'une prédisposition. Dès cette époque le SPJ n'a plus été considéré comme une précancérose et les exérèses chirurgicales larges ont été abandonnées au profit de polypectomies, multiples au besoin, mais préservant les malades d'une malabsorption secondaire.

Actuellement, plusieurs nouveaux cas de cancer digestif chez des SPJ ont été rapportés et, on admet que le risque de cancérisation est de 2 à 3% (45). Les régions duodénale et antrale sont les plus souvent touchées (18) ; dans le côlon et le rectum, l'incidence reste controversée : dans une grande série de cancers coliques de l'Hôpital St-Mark (37) on ne trouve aucun patient souffrant d'un SPJ.

L'origine des tumeurs malignes digestives dans le SPJ n'est pas établie avec certitude : seuls de rares cas de carcinome localisé dans un polype hamartomateux ont été décrits (49, 56, 62). Une prédisposition génétique à la cancérisation a également été évoquée mais nous ne disposons que de trop peu de cas pour confirmer ou infirmer cette hypothèse (19, 61). Enfin, on ne peut exclure que des polypes adénomateux susceptibles de dégénérer voisinent avec des hamartomes (2, 16, 18, 37, 60).

PRESENTATION DES CAS

Rapport du premier cas

En 1931, Mme M. P., alors âgée de 29 ans, est opérée à Saanen d'une intussusception grêle. En 1933, elle est hospitalisée à Lausanne pour un nouvel épisode d'iléus en relation avec une polypose intestinale. L'examen histologique pratiqué à l'époque fait état de polypes adénomateux dont certaines glandes pénètrent dans la sous-muqueuse et la muscularis mucosae ; ces éléments font poser le diagnostic de "polypes muqueux multiples du grêle avec évolution cancéreuse" (35). Cependant la patiente restera en excellente santé jusqu'en juillet 1968 où elle se plaint d'une perte pondérale et de vomissements, symptômes motivant son admission à l'Hôpital Cantonal de Genève. A l'examen physique, on relève une pigmentation gingivale. Le transit baryté montrant une sténose de la troisième portion du duodénum, une laparotomie est pratiquée. De multiples polypes sont localisés dans le duodénum, les cinquante premiers centimètres du jéjunum, le côlon transverse, descendant et le sigmoïde. On trouve aussi un rétrécissement néoplasique de la troisième portion duodénale infiltrant les vaisseaux mésentériques supérieurs et le pancréas. Le chirurgien effectue une intervention palliative en réséquant cinquante centimètres du grêle contenant les polypes et en pratiquant une anastomose duodéno-iléale laissant la tumeur en place. En janvier 1969, la malade est réhospitalisée en raison d'un ictère obstructif et d'une baisse de l'état général. Une nouvelle intervention montre une volumineuse tumeur duodénale avec métastases hépatiques multiples. La patiente décède deux mois plus tard.

Rapport du deuxième cas

Le fils de la patiente précédente est hospitalisé dans le Département de Médecine de l'Hôpital Cantonal de Genève en novembre 1974, à l'âge de 29 ans, en raison d'une anémie microcytaire.

A l'âge de 2 ans, le patient développe des taches pigmentées brun foncé autour des lèvres. Dès l'âge de huit ans, il souffre de douleurs abdominales répétées et une anémie est constatée à plusieurs reprises. En 1954 et 1962, il subit deux résections partielles du grêle pour intussusception due à des polypes (35).

L'examen physique effectué en 1974 confirme la présence de taches pigmentaires sur la muqueuse buccale, les lèvres et la face latérale des doigts. L'abdomen est souple et indolore, le foie est au rebord costal et le toucher rectal est normal sauf en ce qui concerne un Meyer positif sur le doigtier. Les examens radiologiques et endoscopiques montrent une polypose diffuse de l'estomac, du duodénum, du grêle et du recto-sigmoïde. L'anémie est corrigée par l'administration de fer per os.

En novembre 1975, le malade est à nouveau admis dans notre service pour investigations de douleurs abdominales déclenchées par la prise de nourriture et d'une perte pondérale importante. L'abdomen est diffusément sensible et ballonné ; lors de crises douloureuses, on palpe une masse allongée se déplaçant de l'épigastre au flanc gauche. Le lavement baryté et la rectoscopie montrent de volumineux polypes en amas à la jonction du côlon descendant et du sigmoïde. Le transit baryté révèle une sténose longue de huit centimètres environ, située sur le jéjunum proximal à cinquante centimètres de l'angle

de Treitz et provoquant une énorme dilatation d'amont. Le dosage du CEA est non significatif à deux reprises (2,6ng/l en octobre 1975 et 3,9 ng/l six semaines plus tard).

Lors de la laparotomie, on trouve un bloc néoplasique rétrécissant la lumière jéjunale, de nombreux polypes gastriques, grêles et coliques, ainsi qu'une carcinose péritonéale avec ascite et métastases hépatiques. On pratique une anastomose jéjuno-colique. Le patient décède quelques jours plus tard.

Pathologie du premier cas

Le matériel d'exérèse chirurgicale de 1968 est constitué d'un segment jéjunale de 40 cm contenant une dizaine de polypes pédiculés de type hamartomateux, dont la taille varie de 0,5 à 5 cm de diamètre. Cinq polypes du côlon (de 1,5 à 3 cm) sont de même histologie. Par ailleurs, trois polypes rectaux sont examinés ; il s'agit également d'hamartomes mais en plus, l'un d'eux présente un foyer de dysplasie grave : cellules cubiques ou cylindriques, irrégulières, basophiles, formant des bandes stratifiées, gros noyaux contenant un ou plusieurs nucléoles, assez nombreuses mitoses. (Fig 1A et 1B).

A l'autopsie, la cavité péritonéale contient deux litres de liquide verdâtre, floconneux, provenant d'une perforation d'un ulcère peptique sur l'anastomose gastro-jéjunale. Le duodénum est le siège d'une tumeur volumineuse envahissant le bas-cholédoque, le Wirsung et la tête du pancréas. Des métastases sont retrouvées dans le foie ainsi que dans les ganglions mésentériques, coeliaques et épiploïques. Au microscope, la tumeur se révèle être un adénocarcinome bien différencié, en partie papillaire, par place mucipare, très invasif. En certains endroits, les plages carcinomateuses voisinent avec des foyers de dysplasie semblables à ceux décrits dans le polype rectal. Dans les structures papillaires bien distinctes de la paroi duodénale envahie, on trouve de petits faisceaux de fibres musculaires lisses embranchées évoquant la disposition des fibres musculaires lisses des polypes de SPJ. (Fig 2).

Pathologie du deuxième cas

Le premier segment d'intestin grêle réséqué en 1954 renferme quatre polypes pédiculés qui, à l'époque, ont été considérés comme adéno-papillaires (35). La révision des coupes permet de conclure qu'il s'agit en fait de polypes hamartomateux. Les polypes prélevés lors de l'intervention de 1962 et lors des biopsies de 1974 sont également typiques du SPJ, quelle que soit l'origine de leur prélèvement (gastrique, grêle ou colique).

A l'autopsie, l'estomac contient un carcinome sous-cardial végétant de cinq centimètres de diamètre, envahissant la séreuse, ayant causé une carcinose péritonéale ; des métastases sont trouvées dans les ganglions mésentériques et para-aortiques ainsi que dans les poumons et les surrénales. La cause de mort est une péritonite stercorale de 3 000 cc, probablement par lâchage des sutures, associée à de nombreuses micro-embolies pulmonaires et à un méléna important. Il est intéressant de noter aussi l'existence d'un hamartome biliaire du foie, d'une hétérotopie pancréatique dans la paroi duodénale et d'un diverticule de Meckel.

Au microscope, la tumeur gastrique est un adénocarcinome bien différencié, en partie papillaire, très invasif latéralement et en profondeur. En plusieurs endroits, la muscularis mucosae est relativement bien conservée, se continuant vers la surface par des embranchements de faisceaux du muscles lisses. (Fig 3A et 3B). L'orientation de ces fibres est différente de celle des fibres musculaires pariétales dissociées par une infiltration carcinomateuse. (Fig 4). Il est important de noter que tous les polypes examinés (estomac, duodénum, jéjunum et

RAPPEL DES CARACTERISTIQUES DU SPJ

Incidence

L'affection touche les deux sexes avec la même prédilection : 38 femmes pour 37 hommes dans la série de Bartholomew, 10 femmes pour 11 hommes chez Dormandy. Elle est décrite chez toutes les races (18).

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 22 ans et demi (de 2 à 77 ans). (6).

Hérédité

Un facteur héréditaire est retrouvé dans 40 à 50% des cas (6, 18, 26). La transmission de l'affection se fait alors sur un mode autosomal dominant et le même gène serait responsable de la pigmentation et de la polypose (30). Les autres cas non familiaux seraient dûs à des mutations sporadiques (6, 26).

Quelques patients présentant un SPJ ont fait l'objet d'une étude du caryotype qui n'a pas montré d'aberration chromosomique (47, 48).

Pigmentation

Les patients atteints d'un SPJ se présentent avec une pigmentation mélanique sous forme de taches brunes plus ou moins foncées, planes et glabres. A de très rares exceptions près, ces taches sont toujours retrouvées sur les lèvres et la muqueuse buccale (joues, gencives et palais). Les autres localisations possibles sont, par ordre de fréquence décroissante, la face (pigmentation péri-orificielle), les doigts et les orteils, les avants-bras, la région péri-ombilicale et le périnée (17, 30).

Tous les auteurs s'accordent à dire qu'elle survient très tôt dans la vie, entre quelques mois et deux ans, mais tend à disparaître dès la troisième décennie, sauf en ce qui concerne la pigmentation des muqueuses qui persiste et est considérée comme localisation obligatoire (6, 17, 18, 30).

L'examen histologique montre une augmentation du nombre des mélanoblastes dans la couche basale de la peau et des amas de mélanine dans la couche cornée (30). Laumonier, en 1965, a fait remarquer l'absence de cellules naeviques (32).

Le diagnostic différentiel se fait surtout avec les éphélides et avec des affections dermatologiques telles le lentigo et la mélanose de Dubreuilh, ainsi qu'avec la pigmentation de la maladie d'Addison. La présence d'une telle pigmentation péri-orificielle et muqueuse doit faire rechercher une symptomatologie digestive et représente une indication à pratiquer des examens complémentaires pour mettre en évidence d'éventuels polypes.

Polypes

Les polypes représentent l'élément important du syndrome dans la mesure où ils sont responsables de la symptomatologie. Ils peuvent être microscopiques et tapisser l'intestin ou atteindre plusieurs centimètres ; ils sont habituellement multiples et sont répartis diffusément le long du tractus digestif avec une nette prédilection pour l'intestin grêle : dans l'article de Bartholomew, sur 75 patients, 54 ont des polypes au niveau du jéjunum, 43 dans l'iléon, 26 dans le côlon, 22 dans le rectum, 17 dans l'estomac et 8 dans le duodénum. On retrouve approximativement la même répartition chez plusieurs auteurs (17, 18, 30, 42). D'autres localisations exceptionnelles ont été rapportées : oesophage (4), muqueuse nasale (42), bronchique (17) et vésicale (17) notamment.

Dormandy (17) a bien relevé cette particularité des polypes de SPJ de grandir par poussées entre lesquelles des périodes quiescentes de quelques mois à quelques années peuvent prendre place.

Une description détaillée de l'histologie des polypes a été fournie par Rintala (46) et Morson (40, 41) : les polypes, qui sont pédiculés ou sessiles, ont un stroma contenant un axe conjonctivo-vasculaire composé de fibres musculaires lisses issues de la muscularis mucosae et se ramifiant entre les formations glandulaires. Cette disposition donne faussement l'impression que les glandes envahissent la muscularis mucosae. La surface des polypes est recouverte d'une muqueuse normale dont la structure correspond à celle du segment du tube digestif dans lequel le polype s'est développé. Ainsi, dans l'estomac, nous trouvons des polypes revêtus d'une muqueuse an-

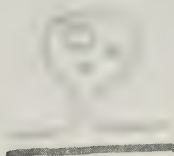
trale ou fundique. Les polypes duodénaux portent une muqueuse pouvant contenir des glandes de Brunner, alors que ceux du jéjunum et de l'iléon ont une muqueuse à structure papillaire habituelle renfermant entre autres des cellules de Paneth et argentaffines. De plus, dans la couche basale, on observe des mitoses comme dans une muqueuse intestinale normale. C'est sur ces images histologiques de mitoses et de glandes entourées d'un réseau de musculature lisse que le diagnostic de cancérisation des polypes de SPJ a été posé jusqu'en 1957 environ.

Schéma des différents types de polypes :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL SCHEMATIQUE DES POLYPES



P. de PEUTZ-JEGHERS



P. JUVENILE



P. ADENOMATEUX



ADENOME VILLEUX

Symptomatologie

Les intussusceptions sont l'expression clinique la plus fréquente de la polypose. Ainsi, la plupart des patients souffrent dès l'enfance d'obstructions intestinales plus ou moins complètes et récidivantes. Ces épisodes surviennent fréquemment peu après les repas (17), causant des douleurs en colique accompagnées de borborygmes et au cours desquels on peut parfois voir et palper une anse dilatée se déplaçant dans l'abdomen. La résolution de ces (sub)-iléus se fait spontanément ou nécessite une intervention chirurgicale : certains malades atteints d'un SPJ ont à subir plusieurs opérations pour réduire une intussusception ou enlever les polypes les plus gros.

Des rectorragies et des hémorragies digestives franches (hématémèse ou méléna) sont décrites dans un tiers des cas environ (18). Cependant la majorité des patients ont des saignements chroniques et occultes qui entraînent une anémie ferriprive (18, 30).

Pronostic

L'évolution est conditionnée par le fait que les polypes évoluent par poussées rendant toute chirurgie préventive inutile et même dangereuse dans la mesure où elle risque d'entraîner une malabsorption comme dans un des cas rapportés par Bartholomew (6). Lorsqu'une intussusception doit être réduite chirurgicalement, on pratique une exérèse minima ou si possible une (plusieurs) polypectomie (18). D'une manière générale, le pronostic vital de l'affection

est favorable à moins que ne survienne une néoplasie.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec d'autres polyposes intestinales héréditaires. Wennstrom en 1974 et Erbe en 1976 (60, 19) ont revu ces différentes affections familiales et leur risque de transformation maligne.

Il faut tout d'abord distinguer la polypose familiale du côlon où les polypes sont adénomateux et sont localisés préférentiellement sur le côlon descendant et le sigmoïde. L'âge moyen au moment du diagnostic est plus avancé que pour le SPJ. Les risques de transformation maligne sont bien connus et pratiquement certains si l'affection évolue suffisamment longtemps : dans une série de 120 cas de l'Hôpital St-Mark, la moitié des patients présentait déjà un cancer au moment de la découverte de la polypose ou l'a développé dans les deux années suivantes (69).

Le syndrome de Gardner associe des polypes du gros intestin et du grêle de type adénomateux, avec des tumeurs des tissus mous (lipomes, kystes sébacés, tumeurs desmoïdes) et des os (ostéomes, exostoses). Ce syndrome tout comme la polypose familiale du côlon, constitue une précancérose du tube digestif : on trouve une dégénérescence maligne dans environ 50% des cas entre 35 et 40 ans (3). L'incidence de carcinomes d'autres organes tels la thyroïde et les surrénales et surtout de la région de l'ampoule de Vater serait également augmentée (12).

Le syndrome de Turcot comprend une polypose du côlon et une tumeur neurogène (glioblastome, médulloblastome). Là encore, les polypes sont des adénomes ; cependant le pronostic de l'affection est principalement lié à la tumeur du système nerveux.

La polypose juvénile du côlon est une affection familiale dont le mode de transmission n'est pas exactement déterminé. Les polypes sont généralement considérés comme hamartomateux (55, 59). Rectorragies avec anémie secondaire, passage de mucus dans les selles et parfois prolapsus rectal d'un polype, sont les symptômes les plus caractéristiques. Cette entité n'est pas considérée comme une précancérose.

Pathologies associées :

Notons encore la fréquente association du SPJ avec d'autres tumeurs : Christian (13), en 1971, a revu 14 cas de tumeurs ovariennes associées et a émis l'hypothèse d'une anomalie du développement embryonnaire déterminant polypes du tube digestif et tumeurs ovariennes.

Dans sa thèse J.J. Farquet (20) fait ressortir la fréquence des tumeurs ovariennes, surrénaliennes et thyroïdiennes, et il rapporte un cas de maladie polykystique du rein.

DISCUSSION

Avant d'exposer les arguments fournis par nos deux cas en faveur de la cancérisation des polypes hamartomateux, nous revoyons les cancers digestifs certains associés à un SPJ qui sont rapportés dans la littérature et nous étudions leur relation avec les polypes hamartomateux.

Revue de la littérature

Pour poser le diagnostic de cancer digestif chez le SPJ, nous avons repris les critères énoncés par Dozois (18) :

- 1) La pigmentation caractéristique et les polypes hamartomateux doivent être présents, permettant d'affirmer l'existence d'un SPJ.
- 2) La tumeur maligne doit être prouvée par une description histologique détaillée accompagnée de bonnes microphotographies.
- 3) L'évolution clinique doit corroborer le diagnostic histologique.

De plus, nous estimons que la pathologie doit fournir des arguments en faveur d'une relation entre cancer et polype hamartomateux.

Nous avons trouvé 16 cas de tumeurs malignes certaines associées à un SPJ, qui sont énumérées dans le tableau I. A notre avis, seuls trois de ces cas remplissent notre condition de relation entre tumeur et polype :

Le cas de Williams et Knudsen (62) concerne une patiente de 52 ans hospitalisée pour iléus et chez laquelle une laparotomie met en évidence une intussusception duodénale

sur de gros polypes hamartomateux ; l'un de ces polypes présente une invasion franche par un adénocarcinome ainsi qu'une zone transitionnelle de prolifération atypique. Les documents photographiques sont convaincants. Un des ganglions mésentériques prélevés est métastatique et la malade est décédée un an plus tard.

Shibata et Phillips (49), en 1970, rapportent le cas d'un patient de 72 ans chez lequel on trouve, au niveau du jéjunum, de nombreux petits polypes typiques d'un SPJ, dont l'un est en partie occupé par un adénocarcinome comme le prouvent de bonnes microphotographies. Par ailleurs, deux masses obstruent partiellement la lumière du côlon descendant : il s'agit d'adénocarcinomes muqueux sans relation avec des polypes.

Warren (56) enfin, décrit l'exemple d'un malade de 36 ans atteint d'un SPJ et chez qui on découvre un adénocarcinome duodénal invasif ainsi qu'une tumeur jéjunale développée sur un polype hamartomateux ; cependant la description histologique est brève et les illustrations difficiles à analyser.

Les treize autres cas ne satisfont pas à nos exigences pour les raisons suivantes :

1) L'histologie des polypes n'est souvent pas précisée (1, 8, 9, 14, 23, 25, 28, 36) ou alors les polypes sont considérés comme adénomateux (5, 44). Chez Berkowitz (9) notamment, la première patiente présente d'une part une tumeur invasive dont l'origine est extra-digestive (ovaire), d'autre part un carcinome in situ d'un polype iléal dont l'histologie n'est pas précisée.

2) Si le cancer est prouvé histologiquement et éventuellement cliniquement, son développement au sein d'un polype

n'est par contre pas démontré (1, 5, 8, 27, 33, 41, 44).

3) Dans les treize cas, les détails histologiques et (ou) les documents photographiques sont insuffisants.

Par l'entremise du Dr S. Widgren (Institut de pathologie de Genève), nous avons pu obtenir une révision de l'histologie des cas de Gasser et Moretti.

Gasser (25) rapporte l'histoire d'un homme de 26 ans souffrant d'un SPJ chez lequel on a trouvé au cours d'une intervention chirurgicale, un adénocarcinome sur un polype duodénal ainsi que des métastases hépatiques. Notre révision des coupes confirme l'existence d'un polype duodénal hamartomateux présentant des foyers de dysplasie modérée mais sans aspect carcinomateux ; dans le foie on constate effectivement la présence d'un adénocarcinome peu différencié, mais rien ne permet d'affirmer que les métastases hépatiques proviennent d'un polype hamartomateux cancérisé.

Le patient de Moretti (36) est décédé à l'âge de 37 ans d'un adénocarcinome avec métastases hépatiques ; la localisation primitive du cancer n'est pas mentionnée et il faut relever que le diagnostic de cancérisation de polypes grêles avait été posé à deux reprises déjà, 7 ans et 14 ans avant le décès du malade. Les coupes que nous avons revues révèlent d'une part un polype hamartomateux contenant des structures kystiques à contenu mucoïde ; à notre avis il ne s'agit pas là d'une image d'invasion tumorale. Une autre lame montre une métastase hépatique d'un adénocarcinome bien différencié d'origine probablement digestive mais ne correspondant pas à l'aspect du polype et ne pouvant ainsi être retenu comme exemple de cancérisation d'un polype de SPJ.

Signalons encore qu'en 1975, Utsonomya et al (54) dans une grande série de 222 patients, trouvent 28 cas de transformation maligne, soit une proportion de 12,6%. Malheureusement ce travail est peu utilisable étant donné le manque de détail histologique concernant chaque cas et l'absence de relation objectivée entre cancers et polypes.

Cas personnels

L'histologie de nos deux cas apporte plusieurs arguments en faveur de la dégénérescence maligne des polypes hamartomateux :

Dans le premier cas, la biopsie d'un polype rectal typique du SPJ révèle un foyer de dysplasie grave pouvant pratiquement être considéré comme un carcinome in situ. De telles glandes dysplasiques sont retrouvées au sein des polypes duodénaux du deuxième patient ainsi que dans les carcinomes gastrique et duodénal. Il nous paraît intéressant de relever ici que des zones d'atypie sont signalées dans le cas de Horn (30) et pourraient correspondre aux foyers de dysplasie observés chez nos deux patients. Ces constatations histologiques font évoquer la possibilité d'une évolution très rare, du polype hamartomateux vers la dysplasie puis vers le cancer, comme elle est admise dans la "polyp cancer sequence" des polypes adénomateux du côlon et du rectum (39).

Dans le carcinome de chacun de nos malades, nous observons des faisceaux de fibres musculaires lisses dont l'orientation est différente de celle de la musculature pariétale dissociée par l'infiltration carcinomateuse. Par place, on trouve un aspect arborescent du stroma caractéristique des polypes hamartomateux. En outre, dans le carcinome, de petites plages de muqueuse normale ou modérément dysplasique

voisinent avec la muqueuse néoplasique. En conséquence, et malgré la dimension importante des cancers, ces images parlent en faveur de la dégénérescence d'un polype hamartomateux plutôt que d'une invasion tumorale secondaire.

En dehors de l'histologie, l'incidence familiale de ces cancers qui à notre connaissance n'a jamais été décrite, nous fournit un argument indirect :

L'apparition d'un carcinome chez une femme de 56 ans puis chez son fils de 30 ans, tous deux atteints d'un SPJ, suggère une tendance familiale à développer une néoplasie à partir de polypes hamartomateux.

Certains auteurs (2, 19, 41) ont émis l'hypothèse que ces cancers pourraient se développer sur des polypes adénomateux coexistants. Cependant, si les polypes de ce type sont fréquents dans le côlon, ils sont rares dans l'estomac et l'intestin grêle où les tumeurs malignes du SPJ surviennent le plus fréquemment. Ainsi, en ajoutant nos deux cas personnels aux seize cas de la littérature, nous trouvons que les carcinomes digestifs dans le SPJ se répartissent de la manière suivantes : estomac 4, duodénum 5, jéjunum 4, iléon 3, côlon 1, rectum 1, localisation non précisée 1. Par ailleurs, il faut rappeler que tous les polypes examinés chez nos patients sont hamartomateux.

CONCLUSION

Nous rapportons deux cas de cancers, l'un gastrique, l'autre duodénal, chez des patients atteints d'un SPJ, portant ainsi à dix-huit, le nombre de cancers digestifs certains associés au SPJ décrits depuis une vingtaine d'années. La revue de la littérature nous a permis de retrouver trois cas où cancer et polype hamartomateux sont vraiment liés. Chez nos deux patients, l'examen histologique montre que ces polypes peuvent subir une transformation en carcinome. A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de dégénérescence maligne survenant chez deux membres d'une même famille atteints d'un SPJ. L'incidence d'un cancer digestif dans ce syndrome reste faible, n'excédant pas 2-3%.

AUTEURS	ANNEE	SEXE	AGE	LOCALISATION DE LA TUMEUR	EXTENSION DE LA TUMEUR	RELATION TUMEUR - HAMARTOME
BERKOWITZ	1955	F	34	1) Polypes iléaux 2) ovaire	1) in situ 2) extension aux côlon et utérus	Type histologique des polypes ?? 2) carcinome ovarien
FREEMANN	1955	M	35	Iléon	-	2 polypes dégénérés. Aucun détail histologique.
BAILEY	1957	M	66	Rectum	Invasion du sacrum	Aucune mention d'hamartome ni même de polype.
BEINFELD	1958	M	39	Iléon	-	1) carcinome iléal. 2) 12 polypes grêles dont l'un avec invasion néoplasique de la séreuse. Type des polypes ??
De La PAVA	1962	F	11	Jéjunum	Extension à la séreuse. ou métastase.	Formations glandulaires infiltrant la séreuse d'un polype. Type histologique ??
HORN	1963	F	54	Estomac-duodénum	péritoine, foie poumons	Tumeur polypoïde ulcérée. Pas de relation avec un polype hamartomateux.

AUTEURS	ANNEE	SEXE	AGE	LOCALISATION DE LA TUMEUR	EXTENSION DE LA TUMEUR	RELATION TUMEUR - HAMARTOME
ACHORD	1963	F	13	Estomac	foie, ganglions	Adénocarcinome ulcéré. Polypes bénins dont l'histologie n'est pas précisée.
WILLIAMS	1965	F	52	Duodénum	ganglions	Polypes hamartomateux dont l'un est envahi par un adénocarcinome.
REID	1965	F	39	Duodénum	ganglions	Adénocarcinome de D2. Polypes = adénomateux.
WARREN	1965	M	37	1) Duodénum 2) Jéjunum	1) pancréas et cholédoque. 2) -	1) Adénocarcinome duodénal. 2) Adénocarcinome envahissant un polype hamartomateux.
HUMPHRIES	1966	F	40	Côlon transverse	(bonne santé 11 ans plus tard)	Adénocarcinome envahissant le pédicule d'un polype dont le type histologique n'est pas précisé.
PAYSON	1967	M	21	Estomac	ganglions et duodénum	Adénocarcinome nécrosé sans relation avec un polype hamartomateux.

AUTEURS	ANNEE	SEXE	AGE	LOCALISATION DE LA TUMEUR	EXTENSION DE LA TUMEUR	RELATION TUMEUR - HAMARTOME
MACKMANN	1969	M	24	Jéjunum	paroi abdominale	Adénocarcinome sur une cicatrice de polypectomie. Autres polypes = hamartomes.
MORETTI	1969	M	37	Localisation primitive ?	foie	Polypes papillomateux métastases hépatiques d'un adénocarcinome.
GASSER	1969	M	26	Duodénum	Foie	Polype hamartomateux avec un foyer de dysplasie. Métastase hépatique d'un adénocarcinome. Relation avec polyype ??
SHIBATA	1970	M	72	Jéjunum	-	Polype hamartomateux jéjunal dont une partie est remplacée par un adénocarcinome.

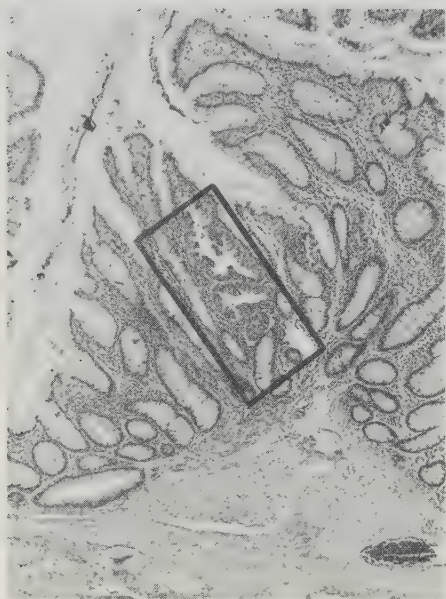


Fig. 1A : Polype hamartomateux
du rectum (cas 1). HE, 35x.

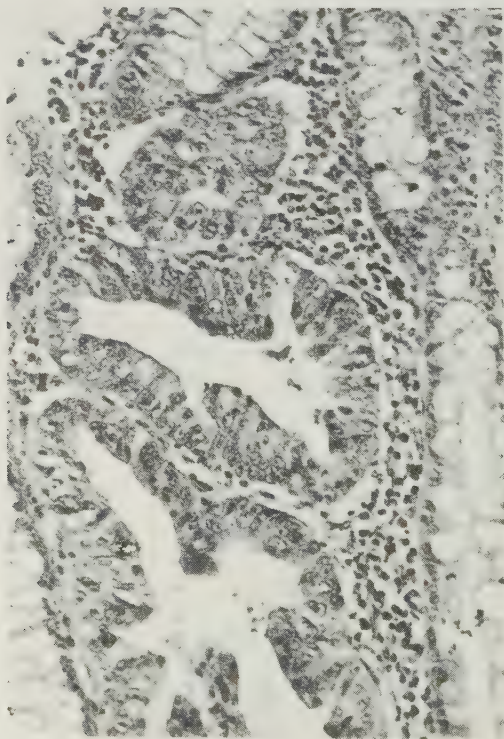


Fig. 1B : Détail
de la figure 1A montrant
un foyer de dysplasie
épithéliale sévère.
HE, 220x.

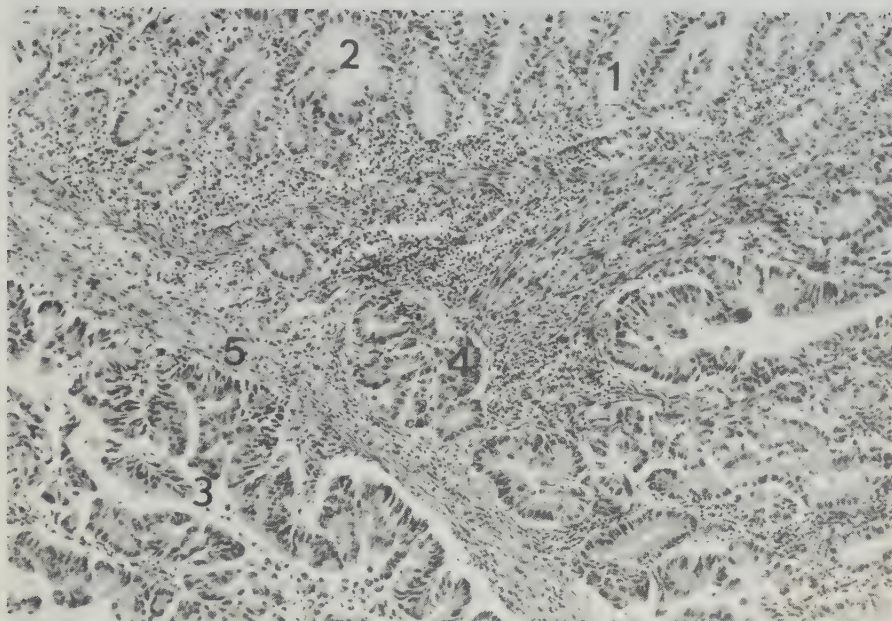


Fig. 2 : Détail du carcinome duodénal (cas 1). Muqueuse normale (1), avec quelques glandes modérément dysplasiques (2). Adénocarcinome (3). Dysplasie sévère (4). Fibres musculaires lisses embranchées (5). HE, 85x.

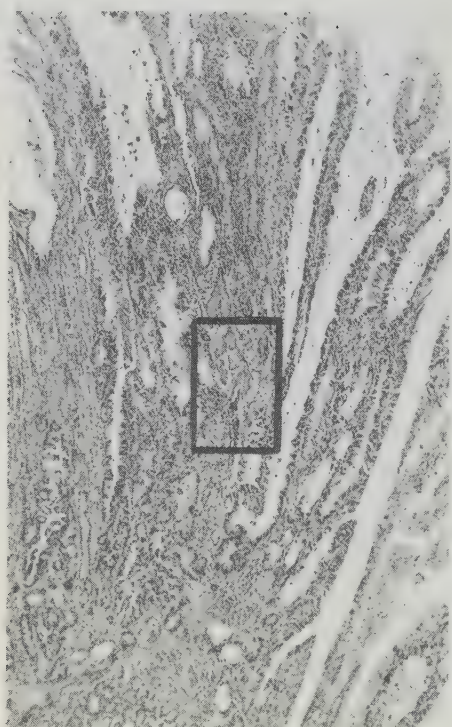


Fig. 3A : Carcinome gastrique (cas 2). HE, 35x.

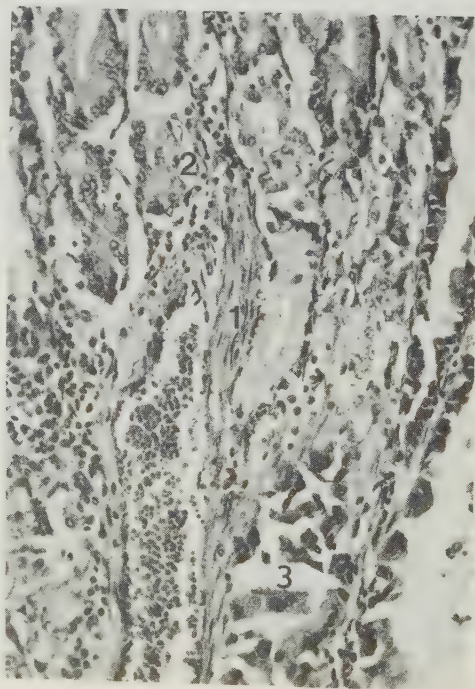


Fig. 3B : Détail de la figure 3A montrant des bandes verticales de fibres musculaires lisses (1), des glandes fundiques normales (2) et des glandes carcinomateuses (3). HE, 220x.

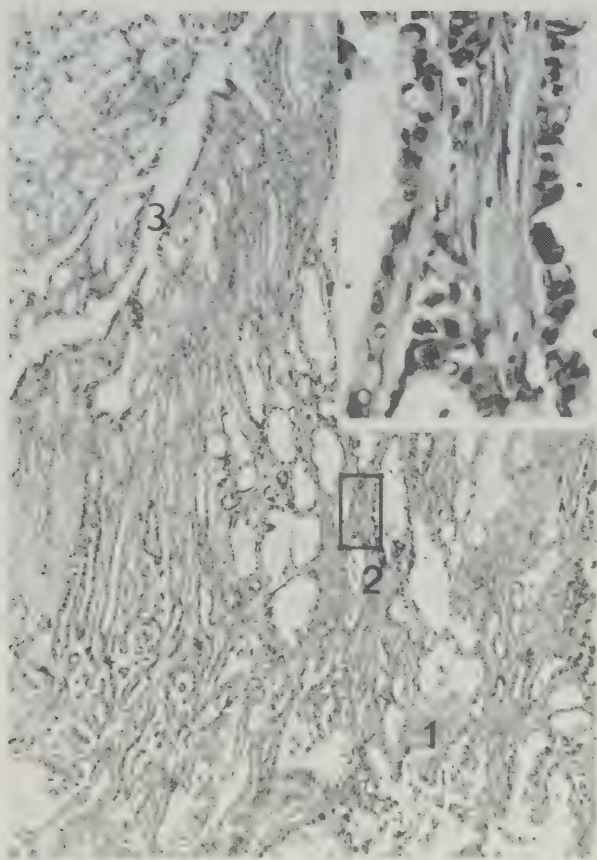


Fig. 4 : Partie du carcinome gastrique (cas 2) :
 muscularis mucosae infiltrée par le carcinome
 (1), bandes verticales de muscles lisses (2)
 recouvertes par des glandes carcinomateuses
 (détail dans l'encart) et glandes gastriques
 normales (3). HE, 35x.

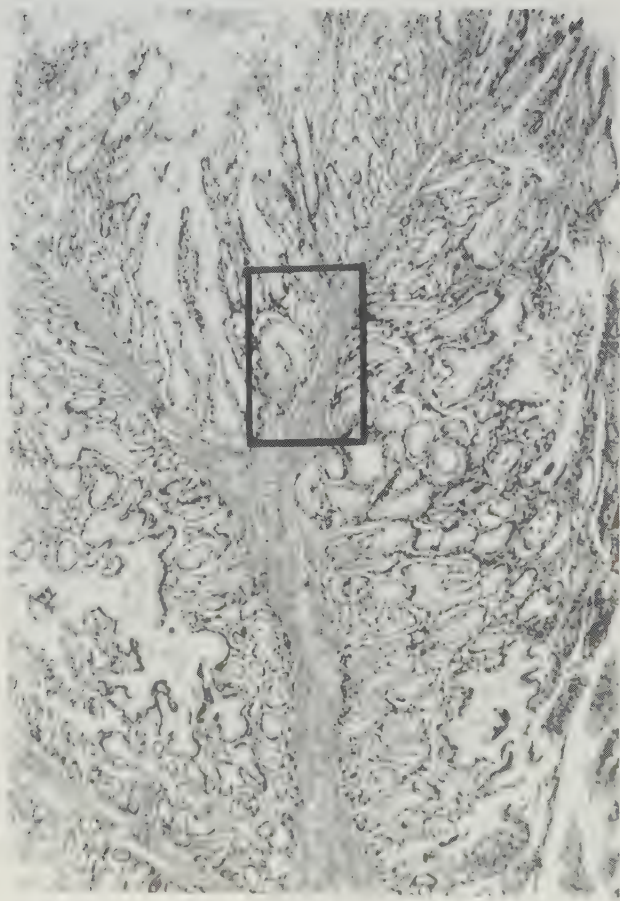


Fig. 5A : Partie d'un polype hamartomateux du duodénum
(cas 2). HE, 35x.

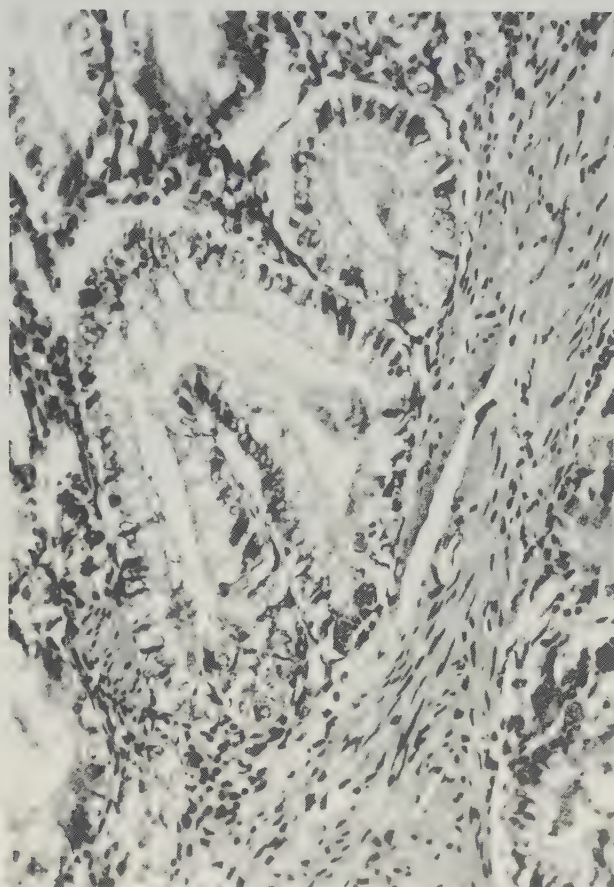


Fig. 5B : Détail de la figure 5A, montrant un foyer de dysplasie épithéliale modérée. HE, 220x.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHORD, J.L. and PROCTOR, H.D. (1963) : Malignant degeneration and metastasis in Peutz-Jeghers syndrome. Arch. inter. Med., 111 : 498 - 502.
2. ALTEMEIER, W.A., in discussion, DOZOIS, R.R., JUDD, E.S., DAHLIN, D.C. and BARTHOLOMEW, L.G. (1969) : The Peutz-Jeghers syndrome - is there a predisposition to the development of intestinal malignancy ? Arch. Surg., 98 : 509 - 517.
3. ANDRE, J.M., PICARD, L., BARRUCAND, D., KISSEL, P. (1973). Manifestations neurologiques des polyposes digestives héréditaires. Revue neurologique, 129 : 325 - 338.
4. ANDRE, R., DUHAMEL, G., BRUAIRE, M., TIOLLAIS, P. (1966). Syndrome de Peutz-Jeghers avec polypose oesophagienne. Bull. soc. méd. Hop. Paris, 117 : 505 - 510.
5. BAILEY, D. (1957). Polyposis of gastro-intestinal tract : the Peutz-Jeghers syndrome. Brit. Med. J. 2 : 433 - 439.
6. BARTHOLOMEW, L. G., DAHLIN, D. C. and WAUGH, J. M. (1957). Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). Gastroenterology. 32 : 434 - 451.
7. BASU, A. K. (1952). Familial intestinal polyposis with pigmentation of skin and mucous membrane. Lancet. 263 : 586.

8. BEINFIELD, M.S. and CHANGUS, G.W. (1958). Peutz-Jeghers syndrome : report of a case of small intestinal polyposis and carcinoma associated with melanin pigmentation of the lips and buccal mucosa. Gastroenterology 35 : 534 - 539.

9. BERKOWITZ, S.B., PEARL, M. L. and SHAPIRO, N. H. (1955). Syndrome of intestinal polyposis with melanosis of the lips and buccal mucosa : a study of incidence and location of malignancy ; with three new case reports. Ann. Surg. 141 : 129 - 133.

10. BRAYTON, D. and NORRIS, W. J. (1954) ... Am. J. Surg. 88 : 32.

11. BROCKHAUS, K. and JOCHMUS, H. (1956). Cutaneous and mucosal melanin spots associated with intestinal polyposis : Hereditary Peutz-Jeghers syndrome. J. Am. Med. Ass. 161 : 1022.

12. BUSSEY, H. J. R. (1970). Progress report - gastrointestinal polyposis. Gut. 11 : 970 - 978.

13. CHRISTIAN, C. D. (1971). Ovarian tumor : an extension of Peutz-Jeghers syndrome. Am. J. Obst. Gynecol. 111 : 529 - 534.

14. DE LA PAVA, S. CABRERA, A. and STUDENSKI, E. R. (1962). Peutz-Jeghers syndrome with jejunal carcinoma. New York St. J. Med. 62 : 97 - 100.

15. DIJK (van), J. A. and OUDENDAL, A. J. F. (1925).
Adenoom van den dunnen Darm, mede een Bijdrage tot de
Kenniss der ergelijkheid van gezwellen. Ned. T.
Geneesk. 69 : 966 - 973.
16. DODDS, W. J., SCHULTE, W. J., HENSLEY, G. T. and
HOGAN, W. J. (1972). Peutz-Jeghers syndrome and gastro-
intestinal malignancy. Am. J. Roent. 115 : 374 - 377.
17. DORMANDY, T. L. (1957). Gastrointestinal polyposis
with mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome).
New Engl. J. Med. 256 : 1093 - 1103.
18. DOZOIS, R. R., JUDD, E. S., DAHLIN, D. C. and
BARTHOLOMEW, L. G. (1969). The Peutz-Jeghers syndrome -
is there a predisposition to the development of intes-
tinal malignancy ? Arch. Surg. 98 : 509 - 517.
19. ERBE, R. W. (1976). Current concepts in genetics.
Inherited gastrointestinal polyposis syndrome.
New Engl. J. Med. 294 : 1101 - 1104.
20. FARQUET, J-J. Le syndrome de Peutz-Jeghers : A propos
d'un cas associé à une maladie polykystique des reins.
Genève 1968 (thèse).
21. FISHER, O. D. (1951). Intestinal polyposis associated
with melanin spots of oral mucosa. Syndrome of Peutz.
Great Ormond Stre. J. 2 : 151 - 154.
22. FOSTER, D. B. E. (1944). Adenocarcinoma of small intes-
tine in father and daughter. Brit. Med. J. 2 : 78.

23. FREEMAN, J. T. and RAVDIN, I. S. (1955). Polyps and pigment in the Peutz-Jeghers syndrome. New Engl. J. Med. 253 : 958 - 961.
24. GANNON, P. G., DAHLIN, D. C., BARTHOLOMEW, L. G. and BEAHRS, O. H. (1962). Polypoid glandular tumors of the small intestine. Surg. Gynec. Obstet. 114 : 666 - 672.
25. GASSER, U. and ARQUINT, A. (1969). Ein Fall von Peutz-Jeghers syndrom mit maligner Entartung. Schweiz. Med. Wschr. 99 : 1894 - 1895.
26. GODARD, J. E., DODDS, W. J., PHILLIPS, J. C. et al (1971). Peutz-Jeghers syndrome : clinical and roentgenographic features. Am. J. Roentgen. Radium. Ther. Nucl. Med. 113 : 316 - 324.
27. HORN, R. C. PAYNE, W. A. et FINE, G. (1963). The Peutz-Jeghers syndrome (Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation). Report of a case terminating with disseminated gastrointestinal cancer. Arch. Pathol. 76 : 29 - 37.
28. HUMPHRIES, A. L., SHEPHERD, M. H. et PETERS, H. J. (1966). Peutz-Jeghers syndrome with colonic adenocarcinoma and ovarian tumor. JAMA 197 : 296 - 298.
29. HUTCHINSON, J. (1896). Pigmentation of lips and mouth. Arch. Surg. 7 : 290.

30. JEGHERS, H., MAC KUSICK, V. A. et KATZ, K. H. (1949).
Generalised intestinal polyposis and melanin spots of
the oral mucosa, lips and digits. A syndrome of clinical
significance. New Engl. J. Med. 241 : 993 - 1005.
31. KLEITSCH, W. P., KORN, R. J. et SAICHEK, H. B. (1955).
Carcinoma of jejunum in intestinal polyposis with oral
and digital melanosis. Arch. Surg. 70 : 393 - 397.
32. LAUMONIER, R. LAQUERRIERE, R. et GUILLARD, J. (1965).
Pathologie du syndrome de Peutz-Jeghers. Ann. Anat.
Path. 10 : 75 - 98.
33. MACKMANN, S., PERNA, G. and GOSSETT, F. (1969).
Peutz-Jeghers syndrome with metastases to an abdominal
incision. Arch. Surg. 98 : 99 - 102.
34. MAC CONNELL, R. B. (1977). Genetics aspects of gastro-
intestinal cancer. Clinics in gastroenterology 5 :
483 - 503.
35. MEGEVAND, A. (1959). Polypose viscérale et pigmentation
mélanique cutanéomuqueuse (syndrome de Peutz).
Arch. Françaises Ped. 16 : 353 - 361.
36. MORETTI, G., BOZIG, G. et GENTON, N. (1969). Polypose
familiale du type Peutz-Jeghers avec dégénérescence
maligne. Ann. Chir. Infant. 10 : 243 - 248.
37. MORSON, B. C. (1962). Precancerous lesions of upper
gastrointestinal tract. J. Amer. Med. Ass. 179 :
311 - 315.

38. MORSON, B. C. and DAWSON, I. (1972)., Gastrointestinal pathology. Oxford : Blackwells.
39. MORSON, B. C. (1976). Genesis of colorectal cancer. Clinics in Gastroenterology. 5 : 505 - 525.
40. O'BRIEN, J. P. (1955). Gastrointestinal adenosis associated with melanin spots on lips, buccal mucosa and digits. Amer. J. Surg. 90 : 26 - 31.
41. PAYSON, B. A. and MOUMGIS, B. (1967). Metastasizing carcinoma of the stomach in Peutz-Jeghers syndrome. Ann. Surg. 165 : 145 - 151.
42. PEUTZ, J. L. A. (1921). Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membranes. Nederl. maandschr. v. geneesk. 10 : 134 - 146.
43. RAVITCH, M. M. (1948). Polypoïd adenomatosis of the entire gastrointestinal tract. Ann. Surg. 128 : 283 - 298.
44. REID, J. D. (1965). Duodenal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. Cancer 18 : 970 - 977.
45. REID, J. D. (1974). Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. J. Amer. Med. Ass. 229 : 833 - 834.

46. RINTALA, A. (1959). The histological appearance of gastrointestinal polyps in the Peutz-Jeghers syndrome. Acta Chir. Scand. 117 : 366 - 373.
47. ROUFFART, J. L. (1966). Le syndrome de Peutz-Jeghers : observation d'un cas avec étude du caryotype. Acta gastroenterologica Belgica XXIX : 325 - 332.
48. SARRAZIN, A., LOYGUE, J., MARTINEAUD, J. P. et DEPARIS, M. (1963). Syndrome de Peutz-Jeghers révélé par une anémie. Etude génétique montrant un caryotype normal. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 114 : 275 - 281.
49. SHIBATA, H. R. and PHILLIPS, K. J. (1970). Peutz-Jeghers syndrome with jejunal and colonic adenocarcinomas. Can. Med. Ass. J. 103 : 285 - 287.
50. SMITH, M. (1954). Small intestine polyposis associated with a characteristic circumoral pigmentation. Brit. J. Surg. 41 : 367 - 369.
51. SOHMER, F. and CAYER, D. (1955). Inestinal polyposis associated with abnormal pigmentation of the mucous membranes and skin (Peutz-Jeghers syndrome). N. C. Med. J. 16 : 217 - 219.
52. TOURAINE, A. et COUDER, F. (1946). Lentiginose péri-orificielle et polypose viscérale. Presse Med. 54 : 405.

53. TROXELL, M. A. (1954). Syndrome of Peutz (melanoplakia and small intestinal polyposis). Observation with special reference to oral pigmentation. Arch. Dermat. Syph. (Berl.) 70 : 488 - 495.
54. UTSUNOMIYA, J. GOCHO, H., MIYANAGA, T., HAMAGUCHI, E. and KASHIMURE, A. (1975). Peutz-Jeghers syndrome : its natural course and management. Johns Hopkins Med. J. 136 : 71 - 82.
55. VEALE, A. M. O., MC COLL, I., BUSSEY, H. J. R. et MORSON, B. C. (1966). Juvenile polyposis Coli. J. Med. Genet. 3 : 5 - 16.
56. WARREN, K. W., KUNE, G. A. and POULANTZAZ, J. K. (1965). Peutz-Jeghers syndrome with carcinoma of the duodenum and jejunum. Lahey Clin. Bull. 14 : 97 - 102.
57. WEBER, F. P. (1919). Patches of deep pigmentation of oral mucous membrane not connected with Addison's disease. Quart. J. Med. 12 : 404 - 408.
58. WEBER, R. A. (1954). Ann. Surg. 140 : 901.
59. WELLER, R. O. and MC COLL, I. (1966). Electron microscope appearances of juvenile and Peutz-Jeghers polyps. Gut. 7 : 265 - 270.
60. WENNSTROM, j., PIERCE, E. R. and MC KUSICK, V. A. (1974). Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. Cancer. 34 : 850 - 857.

61. WHITE, R. R., in discussion, DOZOIS, R. and all. (1969).
The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition
to the development of intestinal malignancy ?
Arch. Surg. 98. 509 - 517.
62. WILLIAMS, J. P. and KNUDSEN, A. (1965). Peutz-Jeghers
syndrome with metastasizing duodenal carcinoma.
Gut. 6 : 179 - 184.

